

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

19 日本国特許庁 (JP)

公開特許出願

12 公開特許公報 (A)

昭58-131978

| Sj Int. Cl. ³ | 通別記号 | 庁内整理番号 | 公開 昭和58年(1983)8月6日 |
|--------------------------|------|-----------|--------------------|
| C 07 D 307.62 | | 7043-4C | |
| A 61 K 31.34 | ABG | 6408-4C | 発明の数 3 |
| | ADS | 6408-4C | 審査請求 未請求 |
| | AED | 6408-4C | |
| C 07 D 405.12 | | 8214-4C | |
| 405/14 | | 8214-4C | |
| 407/04 | | 7431-4C ※ | |

(全 21 頁)

⑨ アスコルビン酸エーテルおよび関連化合物

ト・レイン7823番地

① 特 願 昭58-5144

② 出 願 人 イーライ・リリー・アンド・カンパニー

③ 出 願 昭58(1983)1月13日

アメリカ合衆国インディアナ州

優先権主張 ④ 1982年1月15日 ⑤ 米国(US)

インディアナ・ポリス市イースト・マツカーティ・ストリート

⑥ 339344

307番

⑦ 発 明 者 ギイリー・エイ・コツベル

⑧ 代 理 人 弁理士 岩崎光隆 外1名

アメリカ合衆国インディアナ州

インディアナポリス・サンセツ

最終頁に続く

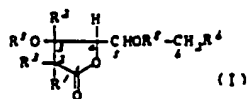
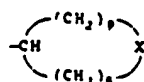
明 細 書

1. 発明の名称

アスコルビン酸エーテルおよび関連化合物

2. 特許請求の範囲

(I) 式(I)で表わされる化合物およびその製法上許容される塩。

(式中、R¹およびR²は共に水素を意味するか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。R³はOH、NH₂またはOR⁵を意味す。R⁴およびR⁵はそれぞれ(C₁-C₁₂)アルキル、-CH₂(C₂-C₁₂)アルケニル、-CH₂(C₂-C₁₂)アルキニル、-(C₁-C₁₂)アルキル-X-(C₁-C₁₂)アルキル(XはO、CO、S、NH、N(C₁-C₁₂)アルキル、SO またはSO₂を意味す)または

(Xは留記と同意義であり、pとqの合計は1〜

6である)で表わされる基から選ばれた基を表わ

し、このR⁴およびR⁵は非置換または/留記し、は2個のCl、Br、F、I、(C₁-C₂)アルコキシルボニル、フェノキシ、OH、CF₃、(C₁-C₂)アルコキシ、ニトロ、-CN、-SO₂H、-PO₃H₂、ジ(C₁-C₂)アルキルアミノまたはフタリイミドから選ば

れた基で置換されていてもよい。

R⁶はH、F、またはOR⁷を意味す。R⁷およびR⁸はそれぞれH、(C₁-C₁₂)アルキル

およびベンジルから選ばれた基を意味すか、または

はR⁷およびR⁸が一基になつて式(式中、R⁹およびR¹⁰はそれぞれ、Hを意味すか、

ハロ、フェニルまたは置換フェニル(留記し、

は2個のハロ、ヒドロキシ、(C₁-C₂)アルコキシ、ニトロ、CF₃および(C₁-C₂)アルキルから

選ばれた基で置換されているフェニル)で置換さ

れていてもよい(C₁-C₁₀)アルキル基を意味すか、

W/55-131978 (2)

または、置換されていてもよいフェニル（置換フェニルは前記と同意味を及ぼす）を及ぼす。但し R^1 および R^2 の少なくとも一方は H ではない。）で表わされる基を及ぼす。）

(2) 2位と3位の炭素の間に二重結合を形成している特許請求の範囲(II)記載の化合物。

(3) アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸誘導体である特許請求の範囲(II)記載の化合物。

(4) 1-アスコルビン酸誘導体である特許請求の範囲(II)記載の化合物。

(5) R^1 または R^2 が (C_1-C_{10}) アルキルである特許請求の範囲(II)~(4)記載の化合物。

(6) R^1 が OR^3 で、 R^2 および R^3 が共に水素である特許請求の範囲(II)~(5)記載の化合物。

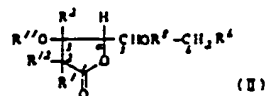
(7) R^1 が OR^3 で、 R^2 と R^3 が一緒になって式



(式中、 R^1 および R^3 は前記と同意味を及ぼす) で表わされる基を形成する特許請求の範囲(II)~(5)記載の化合物。

(8) R^1 が水素である特許請求の範囲(II)記載の化合物。

(9) (a) 下記式 (II)



(式中、 R^1 および R^2 は共に水素を及ぼすか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。 R^3 は H、F、または OR^3 を及ぼす。

R^4 および R^5 はそれぞれ H、 (C_1-C_{10}) アルキルおよびベンジルから選ばれた基を及ぼすか、または R^4 および R^5 が一緒になって式

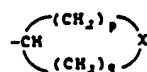


(式中、 R^4 および R^5 はそれぞれ、H を及ぼすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル（ノボもしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_{10}) アルコキシ、ニトロ、 CF_3 および (C_1-C_{10}) アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換さ

れていてもよい (C_1-C_{10}) アルキル基を及ぼすか、または置換されていてもよいフェニル（置換フェニルは前記と同意味を及ぼす）を及ぼす。但し R^1 および R^2 の少なくとも一方は H ではない。）で表わされる基を及ぼす。

R^1 は H または R^2 を及ぼし、 R^2 は OH、 OR^3 または NH_2 を及ぼす。但し、 R^1 が H 以外の場合は R^2 は OH である。

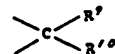
R^3 および R^4 はそれぞれ (C_1-C_{10}) アルキル、 $-CH_2(C_1-C_{10})$ アルケニル、 $-CH_2(C_1-C_{10})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{10})$ アルキル-X- (C_1-C_{10}) アルキル (X は O、CO、S、NH、N (C_1-C_{10}) アルキル、SO または SO_2 を及ぼす) または



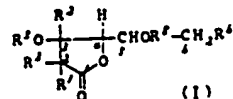
(X は前記と同意味であり、p と q の合計は 1 ~ 6 である) で表わされる基から選ばれた基を及ぼし、C の R^3 および R^4 は非置換かまたはノボもしくは2個の Cl、Br、F、I、 (C_1-C_{10}) アルコキシカル

ボニル、フェノキシ、OH、 CF_3 、 (C_1-C_{10}) アルコキシ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H_2$ 、ジ、 (C_1-C_{10}) アルキルアミノまたはフタリイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。)で表わされる化合物を、式 R^5Z または R^6Z (Z は同義語を及ぼし、 R^5 および R^6 は前記と同義語である) で及ぼされるアルキル化剤と、塩基の存在下に反応させるか、または、

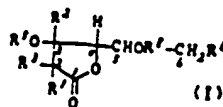
(b) R^1 が H 以外であり、 R^2 が OR^3 を及ぼし、 R^3 および R^4 が一緒になって式



(式中、 R^5 および R^6 は前記と同義語である) で表わされる基を及ぼす (II) 式の化合物を加水分解して (I) 式



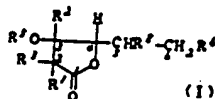
(式中、 R^1 は OH、 NH_2 または OR^3 を及ぼす。 R^2 は水素を及ぼす。 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は前記と同義語である)



で表わされる化合物を製造する万法。

請求の範囲(9)記載の方法。

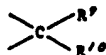
異組成物。



は、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

R^i は H, F , または OR^2 を表わす.

は R^2 および R^1 が一緒になって式

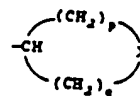


で表わされる基を表わす。

1112458-131978 (3)

又ハ OH, NH₂ またハ OR' を要する。

R^1 および R^2 はそれぞれ $(C_1-C_{2,2})$ アルキル、
 $-CH_2(C_2-C_{2,2})$ アルケニル、 $-(CH_2R^3)_m-Y$ 、 $m=1, 2$
 $(YはO, Sまたは亜結合を成す)$ 、 $R^3はHまたは(C_1-C_1)$ アルキルおよび
 $R^4は(C_2-C_2)$ シクロアルキル、 (C_2-C_2) シ
クロアルケニル、 $(C_2-C_{2,2})$ ビシクロアルキル、
 $(C_2-C_{2,2})$ ビシクロアルケニルまたはアリールを
表わす)、 $-CH_2(C_2-C_{2,2})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{2,1})$
アルキル-X- $(C_1-C_{2,1})$ アルキル(Xは
O, CO, S, NH, N (C_1-C_2) アルキル、SOまたは
SO₂を表わす)または



(Xは前記と同量であり、pとqの合計は1である)で表わされる面から選ばれた面を及ぼし、このRおよびR'は非置換または1個もしくは2個のC₆H₅, F, I, (C₂H₅)₂アルコキシカルボニル、フェノキシ、CF₃, CF₂, (C₂H₅)₂アルコ

よ発明の詳細な説明

本発明は眼管形成阻害および細胞欠阻害活性を示す化合物に関する。

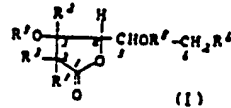
脈管形成は新しい血管の形成過程を意味し、新しい血管が急増する現象は、脈管増殖、拡張症、乾癆、リウマチ性関節炎（パンス形成）など種々の疾病時にみられる。

自然に存在する膜形成阻害物質はこれまでに幾つかの研究グループの手により軟骨から採取されており、この膜形成阻害物質は、膠原酵素 (collagenase) などの種々の酵素を阻害することが分つている (T. H. Maugh II, "膜形成阻害物質は多くの疾病に関連づけている" Science, 2/2: 374-75 (1981年))。また、軟骨の膜形成阻害物質は、軟骨細胞、骨形成の役目を担う細胞の増殖を阻害することが報告されている。

軟骨および他の天然物質から採取された膜形成阻害物質は蛋白質である。これらは、極少量しか入手できず、その特性は充分検討されていない。既知の構造の膜形成阻害および関節炎阻害化

化合物が商業的価値で提供されることが望ましい。

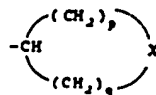
本発明は異性形試薬および同位体試薬を提供する。より詳しくは、本発明は (I) 式で表わされる化合物およびその製造上許される塩を提供する。



(式中、 R^1 および R^2 は共に水素を、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

R^3 はOH、 NH_2 または OR^5 を表わす。

R^4 および R^5 はそれぞれ (C_1-C_{12}) アルキル、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル-X- (C_1-C_{12}) アルキル (XはO、CO、S、NH、N (C_1-C_2) アルキル、SOまたは SO_2 を表わす) または

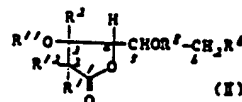


(Xは前記と同意義であり、pとqの合計は1-)

エニルは前記と同意義を表わす)を表わす。但し R^4 および R^5 の少なくとも一方はHではない。)で表わされる基を表わす。)

本発明は、更に、

(a) 下記式 (II)



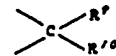
(R^1 、 R^2 、 R^4 および R^5 は前記と同意義である。 R^3 はHまたは R^6 (前記で定義)を表わし、 R^2 はOH、 OR^6 (前記で定義)または NH_2 を表わす。但し、 R^3 がH以外の場合は R^2 はOHである。)で表わされる化合物を、式 R^2Z または R^2Z (式中Zはポートシル、ノシルまたは硫黄ジアルキル類基などのハロゲンまたはハロゲン置換基を表わし、 R^4 および R^5 は前記と同意義である)で表わされるアルキル化合物と、アルカリ金属低級アルコレートなどの塩基の存在下に不活性溶媒中で反応させるか、または、

(b) R^3 がH以外であり、 R^4 が OR^7 を表わし、 R^5

である)で表わされる基から選ばれた基を、 R^4 および R^5 は非置換または/個もしくは2個のCl、Br、F、I、 (C_1-C_2) アルコキシカルボニル、フェノキシ、OH、 CF_3 、 (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $\nu(C_1-C_2)$ アルキルアミノまたはフタリルイドから選ばれた基で置換されていてもよい。

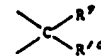
R^6 はH、F、または OR^7 を表わす。

R^4 および R^5 はそれぞれH、 (C_1-C_{12}) アルキルおよびベンジルから選ばれた基を表わすか、または R^4 および R^5 が一連になつて式



(式中、 R^8 および R^9 はそれぞれ、Hを表わすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 CF_3 および (C_1-C_2) アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい (C_1-C_{10}) アルキル基を表わすか、または、置換されていてもよいフェニル(置換フ

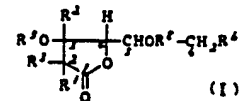
および R^6 が一連になつて式



(式中、 R^8 および R^9 は前記と同意義である)

で表わされる基を表わす(II)式の化合物を酸加水分解して(I)式で表わされる化合物(但し R^4 および R^5 は水素を表わす)を製造する方法も提供する。

本発明の別の側面は、既述として用いる(I)式の化合物およびその製造上許し得る塩を提供することである。

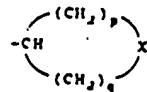


(式中、 R^1 および R^2 は共に水素を表わすか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

R^3 はOH、 NH_2 または OR^6 を表わす。

R^4 および R^5 はそれぞれ (C_1-C_{12}) アルキル、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-(CHR^7)_n-Y-R^8$ (nは0から12、YはSまたは単結合を表わす。 R^7 はHまたは (C_1-C_2) アルキルおよび

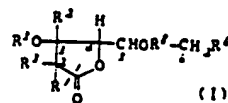
R^{10} は (C_1-C_8) シクロアルキル、 (C_9-C_{10}) シクロアルケニル、 (C_7-C_{12}) ビシクロアルキル、 (C_7-C_{12}) ビシクロアルケニルまたはアリールを意味する)、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_7-C_{12})$ アルキル- $X-(C_7-C_{12})$ アルキル(X はO、CO、S、NH、N (C_1-C_2) アルキル、SOまたは SO_2 を意味する)または



(X は前記と同義であり、 p と q の合計は1〜6である)で表わされる基から選ばれた基を意味し、この R^9 および R^{10} は非置換かまたは1個もしくは2個のCl、Br、F、I、 (C_1-C_2) アルコキシカルボニル、フェノキシ、OH、 CF_3 、 (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_2H$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $\nu(C_1-C_2)$ アルキルアイルまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

R^4 はH、F、または OR^7 を意味する。

R^9 および R^{10} はそれぞれH、 (C_1-C_{12}) アルキル



(式中、 R^9 および R^{10} は共に水素を意味するか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

R^1 はOH、 NH_2 または OR^6 を意味する。

R^9 および R^{10} はそれぞれ (C_1-C_{12}) アルキル、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-(CHR^{10})_n-Y-R^{10}$ (n は0から12、 Y はO、Sまたは二重結合を意味する。 R^{10} はHまたは (C_1-C_2) アルキルおよび R^{10} は (C_1-C_8) シクロアルキル、 (C_9-C_{10}) シクロアルケニル、 (C_7-C_{12}) ビシクロアルキル、 (C_7-C_{12}) ビシクロアルケニルまたはアリールを意味する)、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_7-C_{12})$ アルキル- $X-(C_7-C_{12})$ アルキル(X はO、CO、S、NH、N (C_1-C_2) アルキル、SOまたは SO_2 を意味する)または

(以下余白)

117158-1:1978(5)

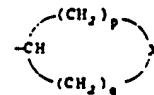
およびベンゾルから選ばれた基を意味するか、または R^9 および R^{10} が一緒になつて式



(式中、 R^9 および R^{10} はそれぞれ、Hを意味するか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 CF_3 および (C_1-C_2) アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい (C_1-C_{12}) アルキル基を意味するか、または、置換されていてもよいフェニル(置換フェニルは前記と同義を意味する)を意味する。但し、 R^9 および R^{10} の少なくとも一方はHではない。)で表わされる基を意味する。]

本発明はまた、活性成分として(I)式の化合物およびその製薬上許容し得る塩を、100以上の製薬上許容し得る賦形剤と共に含有する医薬組成物により、具体化される。

(以下余白)



(X は前記と同義であり、 p と q の合計は1〜6である)で表わされる基から選ばれた基を意味し、この R^9 および R^{10} は非置換かまたは1個もしくは2個のCl、Br、F、I、 (C_1-C_2) アルコキシカルボニル、フェノキシ、OH、 CF_3 、 (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_2H$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $\nu(C_1-C_2)$ アルキルアイルまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

R^4 はH、F、または OR^7 を意味する。

R^9 および R^{10} はそれぞれH、 (C_1-C_{12}) アルキルおよびベンゾルから選ばれた基を意味するか、または R^9 および R^{10} が一緒になつて式



(式中、 R^9 および R^{10} はそれぞれ、Hを意味するか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_2) アルコ

、ニトロ、 CF_3 および (C_6H_5) アミルから置換した基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい (C_6H_5) アミル基を及ぼすかまたは、置換されていてもよいフェニル(置換フェニルは前記と同義を及ぼす)を及ぼす。但し R^1 および R^2 の少なくとも一方はHではない。)で表わされる基を及ぼす。]

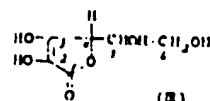
(I)式において、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し R^1 がOHである化合物は、アスコルビン酸またはイソアスコルビン酸のエーテル類を及ぼす。 R^1 と R^2 が共に水素であり R^3 がOHである化合物は、ジヒドロアスコルビン酸またはジヒドロイソアスコルビン酸のエーテル類を及ぼす。2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し、 R^1 が NH_2 、 R^3 がOHを及ぼす化合物はスコルバミン酸(scorbamic acid)のエーテル類を及ぼす。2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し、 R^1 がHまたはFを及ぼす化合物は、デオキシアスコルビン酸のエーテル類を及ぼす。

アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸は

称され、L-グロフラノースの異体である。同様に、D-アスコルビン酸はD-グロフラノースの異体である。イソアスコルビン酸はグルコフラノースの異体である。上記(II)式の4つの化合物は、体系的に2-オキソ-2,4-ジヒドロキレーン-3-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,5-ジヒドロフランの異体として命名できる。即ち、L-アスコルビン酸ならば、 $C_6(R)C_2(S)$ -2-オキソ-2,4-ジヒドロキレーン-3-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,5-ジヒドロフランとなる。しかし、ヘキサクロン酸を用いた命名法で以後の式(IV)の化合物を称することにする。

(以下余白)

112C53-131978 (8)
(III)式で表わされる化合物。



(III)式において、4位と5位の炭素は不斉炭素であるので、(III)式は3-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)の4つの立体異性体を及ぼす。この4つの立体異性体の絶対的立体化学配置およびそれぞれに対応する名称は以下の通りである。

$C_6(R)C_2(S)$ -3-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：L-アスコルビン酸

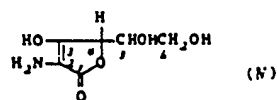
$C_6(R)C_2(R)$ -3-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：D-イソアスコルビン酸

$C_6(S)C_2(R)$ -3-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：D-アスコルビン酸

$C_6(S)C_2(S)$ -3-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：L-イソアスコルビン酸

L-アスコルビン酸(ビタミンC)は3-アミノ-L-グロフラノラクトン(エノール型)とも

スコルバミン酸およびイソスコルバミン酸は(N)式で表わされる。



(N)式の化合物は、体系的に2-オキソ-2,4-ジヒドロキレーン-3-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,5-ジヒドロフランと称される。しかし、(III)式の化合物の一般名と同じように、上記の化合物は、3-アミノ-2-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)の異性体として称することにする。上記の分子中においても同様に4位と5位の2つの不斉炭素が存在するので、上記式により4つの立体異性体が表現され、その絶対的配置は以下の通りである。

$C_6(R)C_2(S)$ -3-アミノ-2-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：L-スコルバミン酸

$C_6(R)C_2(R)$ -3-アミノ-2-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：D-スコルバミン酸

としても、2位と3位のヒドロキシル基とアセチル化剤との相対的反応性により、ある程度の反応が2位で起こる。かくして形成したモノおよびジエーテル体の混合物は、クロマトグラフィーにより容易に分離し得る。R¹およびR²が共に水素である場合、R¹とR²のどちらか一方が部分的にアセチル化されて、例えば、3位と5位にエーテル基を有するジエーテル体も形成することも起こり得るが、このようなジエーテル体もクロマトグラフィーで分離できる。

上記の反応は、DMSO（ジメチルスルホキシド）、DMF（N,N-ジメチルホルムアミド）、アセトニトリル、ニトロメタン、ジエチルスルホキシドなどの不活性共通溶媒中で行なう。反応は0℃〜80℃の範囲内の都合の良い温度で行ない得るが、通常は常温で行なう。好ましい塩基はナトリウムメトキシドである。

ある特定の条件下では、特に3位または4位の（シ-アスコルビン酸エーテル）ヒドロキシとの置換反応が起こる場合は、シ-アスコルビン酸のγ-アセトニド（VI）式におい

てR¹とR²が一致した場合、シ-アスコルビン酸（III）をアセチル化し、酸（酢酸、HClなど）で処理してアセチル基を除去することにより特に純粋な形で分離し得る。この方法により2位および/または3位のエーテル基に影響を与えることなくアセチル基を選択的に加水分解できる。

出発物質である（IV）式で表わされるアセチルおよびアセチルは、ジメチルまたは他の不活性無水共通溶媒中で過剰のメキソール（例えば塩化ベンゼンなど）の存在下で反応させるなどの方法により製造する。

スコルビン酸のエーテル、ケタールおよびアセタールはアスコルビン酸やイソアスコルビン酸のエーテルなどと同じ方法で製造するが、以上の2位の炭素にはアミン官能基が付加しているため3位でしかエーテルが形成されないことは自明である。

R¹およびR²が共に水素である（I）式の化合物は、アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸に関し

て上記で例示した方法を用いてリハイドロアスコルビン酸から直接製造する。

以下に実施例を示して本発明を更に例示する。

実施例1

3-O-α-ブチル-L-アスコルビン酸（化合物1）

L-アスコルビン酸（33g）、ナトリウムメトキシド（10.2g）、γ-ブチル（34.5g）およびDMSO（250ml）から成る組成で反応液を調製し、常温で攪拌して、同量クロマトグラフィーで反応の経過を追跡した。24時間後、反応液を酢酸エチル（500ml）に加えた。上記の反応で生成する3-O-α-ブチル-L-アスコルビン酸が沈殿するのでこれをろ取り、母液にトルエン（300ml）を加えると、更に沈殿が生成した。得られた沈殿を合し、メタノール（500ml）に溶解した。（重量=約20g）採取した黄色結晶をメタノール（500ml）に溶解し、シリカゲル（45g）を加えて、母液を真空下に蒸発乾燥した。

クロマトグラフィーのカラムは以下の方法で調製した。シリカゲル（100g）をヘキサン（500ml）と混和して、3〜5mmの厚さの層を敷いたグラスウール栓を有するガラスのクロマトグラフィーカラムに窒素雰囲気中で充填した。シリカゲルを約30分間を要して密に充填し、更に3〜4mm厚さの層を敷いた。どちらの場合も層を平らにすることが必要であった。次に、シリカゲル乾燥後混合物をヘキサンと混和し、この溶液をカラムの最上部に慎重に加えた。次に、ヘキサンに混和したシリカ（約5g）を加えた。2つの新しいシリカ層が密に詰まるまで、カラムを再び窒素雰囲気中に15〜20分間放置した。最後に、層状の砂（3〜4mm厚さ）を加えた。

クロマトグラムは以下の様にして展開した。酢酸エチルとトルエンの1:1混液（8:1）をカラムに通じたが、所望のL-アスコルビン酸エーテルは殆んど溶出されなかった。次に、酢酸エチルとトルエンの3:1混液（4:1）を溶媒としてカラムに通じると、所望のエーテルの殆んどが所

出した。母核を置換すると、3-O-α-ブチル-β-D-アスコルビン酸が得られた。その分析値は以下の如くである。

計算値: C, 51.72; H, 6.94

実測値: C, 51.65; H, 6.72

マス・スペクトル・ピーク: 232 (分子イオン), 172, 145, 100, 85, 71, 57, 41, 29

上記の方法で製造される他の化合物としては以下のものが挙げられる。

3-O-(2,6-ジクロロベンジル)-β-D-アスコルビン酸 (化合物2)

計算値: C, 46.39; H, 3.61; Cl, 32.16

実測値: C, 46.34; H, 3.53; Cl, 32.08

マス・スペクトル・ピーク: 428 (分子イオン), 192

3-O-アリル-β-D-アスコルビン酸 (化合物3)

マス・スペクトル・ピーク: 216 (分子イオン), 156, 58, 40

2,3-ジ-(O-アリル)-β-D-アスコルビン

計算値: C, 54.93; H, 4.61; F, 4.68

実測値: C, 54.07; H, 4.42; F, 4.49

マス・スペクトル: 284 (分子イオン)

3-O-(1,4-ジクロロベンジル)-β-D-アスコルビン酸 (化合物8)

計算値: C, 54.66; H, 2.83

実測値: C, 54.93; H, 2.55

マス・スペクトル・ピーク: 361 (分子イオン), 58

3-O-α-ペンタデシル-β-D-アスコルビン酸 (化合物9)

収量=β-D-アスコルビン酸/5.28から3.61

2,3-ジ-(O-α-ペンタデシル)-β-D-アスコルビン酸 (化合物10) [モノエーテル体と同じ反応から単離]

計算値: C, 72.49; H, 11.48

実測値: C, 72.64; H, 11.28

収量: 1.24%

3-O-(2-プロモエトキシエチル)-β-D-アスコルビン酸 (化合物11)

酸 (化合物4)

計算値: C, 54.53; H, 6.29

実測値: C, 54.12; H, 5.93

マス・スペクトル・ピーク: 256 (分子イオン), 216, 174, 58, 40

3-O-α-ドデシル-β-D-アスコルビン酸 (化合物5)

収量=β-D-アスコルビン酸/3.01から2.83%

マス・スペクトル・ピーク: 344 (分子イオン), 284, 177, 145, 116, 100, 85, 71, 61, 57, 43, 29

3-O-(3-プロモベンジル)-β-D-アスコルビン酸 (化合物6)

収量=β-D-アスコルビン酸/2.61から3.98%

計算値: C, 55.24; H, 3.80; Br, 22.15

実測値: C, 55.45; H, 3.37; Br, 22.94

pKa = 10.50

3-O-(3-フルオロベンジル)-β-D-アスコルビン酸 (化合物7)

収量=β-D-アスコルビン酸/2.33から4.19%

計算値: C, 54.72; H, 4.62; Br, 24.43

実測値: C, 54.46; H, 4.92; Br, 24.23

マス・スペクトル・ピーク: 328, 326, 382, 58

3-O-(3-フェノキシプロピル)-β-D-アスコルビン酸 (化合物12)

計算値: C, 58.06; H, 5.85

実測値: C, 58.17; H, 5.59

マス・スペクトル・ピーク: 310 (分子イオン)

3-O-(2-フルイドエチル)-β-D-アスコルビン酸 (化合物13)

マス・スペクトル・ピーク: 349 (分子イオン), 193, 174, 161, 148, 130, 102, 76, 44, 28

3-O-(α-ヘキサデシル)-β-D-アスコルビン酸 (化合物14)

計算値: C, 65.97; H, 10.07; O, 2.97

実測値: C, 66.24; H, 9.84; O, 2.407

測定: pKa = 11.10

赤外線スペクトル: 1750, 1695, 1650 cm⁻¹

2,3-ジ-(O-α-ヘキサデシル)-β-D-ア

ニコルビン酸 (化合物 15)

計算値: C. 73.03; H. 11.61; O. 13.36

実測値: C. 72.72; H. 11.88; O. 13.07

赤外線スペクトル: ν 1740, 1680 cm^{-1}

規定: 測定である基調し

3-O- α -ヘプタデシル-L-アスコルビン

酸 (化合物 16)

計算値: C. 66.63; H. 12.21

実測値: C. 66.37; H. 12.93

赤外線スペクトル: ν 1760, 1710, 1693 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 414 (分子イオン),
334, 177, 116, 97

3-O- α -オクタデシル-L-アスコルビン

酸 (化合物 17)

計算値: C. 67.26; H. 12.35

実測値: C. 67.42; H. 12.37

赤外線スペクトル: ν 1757, 1705, 1690 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 428 (分子イオン),
(397, 98, 63)

2,3-ジ- α -オクタデシル-L-アスコルビ

ン酸 (化合物 18)

マス・スペクトル・ピーク: 302 (分子イオン),

240, 147, 123, 89

3-O-(4-クロロベンジル)-L-アスコ

ルビン酸 (化合物 21)

計算値: C. 51.93; H. 4.36; Cl. 11.79

実測値: C. 51.71; H. 4.21; Cl. 11.86

赤外線スペクトル: ν 1755, 1693 cm^{-1}

^1H NMR: δ 1.7036, 1.5009, 1.3162,

1.3282, 1.2253, 1.2242, 1.1273, 7.463,

7.106, 6.238, 6.182

3-O-(3-トリフルオロメチルベンジル)

-L-アスコルビン酸 (化合物 23)

計算値: C. 50.31; H. 3.92; F. 17.05

実測値: C. 50.59; H. 3.40; F. 17.00

赤外線スペクトル: ν 1735, 1693 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 334 (分子イオン),
295, 274, 228, 159

^{13}C NMR: δ 1.7032, 1.4994, 1.1285, 7.466

7.114, 6.262, 6.181

3-O-(3-メチルベンジル)-L-アスコ

115458-131978 (11)

計算値: C. 74.07; H. 11.86

実測値: C. 74.34; H. 12.07

赤外線スペクトル: ν 1770, 1680 cm^{-1}

3-O- α -アイソシル-L-アスコルビン酸

(化合物 19)

マス・スペクトル: 436 (分子イオン)

赤外線スペクトル: ν 1690, 1705, 1758,
3436 cm^{-1}

3-O-ベンジル-L-アスコルビン酸 (化

合物 20)

計算値: C. 52.65; H. 5.30

実測値: C. 52.53; H. 5.60

マス・スペクトル・ピーク: 266 (分子イオン),
228, 166, 148, 107, 91

赤外線スペクトル: ν 1760, 1693 cm^{-1}

3-O-(3-クロロベンジル)-L-アスコ

ルビン酸 (化合物 21)

計算値: C. 51.93; H. 4.36; Cl. 11.79

実測値: C. 51.77; H. 4.10; Cl. 12.09

赤外線スペクトル: ν 1740, 1690, 1680 cm^{-1}

ルビン酸 (化合物 24)

計算値: C. 60.00; H. 5.75

実測値: C. 60.21; H. 5.82

赤外線スペクトル: ν 1740, 1685, 1675 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 280 (分子イ
オン), 262, 186, 162, 134, 105, 91

3-O-(2,5-ジメチルベンジル)-L-

アスコルビン酸 (化合物 25)

計算値: C. 61.32; H. 6.17

実測値: C. 61.02; H. 6.22

赤外線スペクトル: ν 1735, 1693 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 294 (分子イ
オン), 176, 158, 147, 131, 119, 91

3-O- α -オクタデシル-D-アスコルビ

ン酸 (化合物 26)

計算値: C. 67.3; H. 12.4

実測値: C. 67.1; H. 12.4

赤外線スペクトル: ν 1700, 1753, 2840,
2905 cm^{-1}

マス・スペクトル: 428 (分子イオン)

測定: $pK_a = 11.00$
3-O- α - β -D-グルコピリノール- β -D-アスコルビン酸
 (化合物27)
 計算値: C, 47.3; H, 10.4
 実測値: C, 46.8; H, 9.3
 測定: $pK_a = 11.60$
 マス・スペクトル: 428 (分子イオン)
 赤外線スペクトル: ν 1695, 1755, 2840, 2905 cm^{-1}
3-O-(2-メチルベンジル)-L-アスコルビン酸 (化合物28)
 計算値: C, 60.0; H, 5.8; O, 34.2
 実測値: C, 59.9; H, 5.5; O, 34.1
 測定: $pK_a = 10.78$
 マス・スペクトル: M^+ = 280
 赤外線スペクトル: ν 1685, 1750, 3370 cm^{-1}
3-O-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-O- α -オクタデシル-L-アスコルビン酸・塩酸塩 (化合物29)
 計算値: C, 623; H, 102.6; N, 25.5;

115558-131978 (12)
 C1, 444
 実測値: C, 62.0; H, 10.3; N, 2.69;
 C1, 446
 赤外線スペクトル: ν 1762, 1673 cm^{-1}
 測定: $pK_a = 2.0$
 マス・スペクトル・ピーク: 513, 482, 415, 344, 240, 201, 160
3-O-(2-クロロベンジル)-L-アスコルビン酸 (化合物30)
 赤外線スペクトル: ν 1690, 1760 cm^{-1}
 マス・スペクトル: 300 (主たるピーク)
実施例2
3-O- α -ブチル- β -O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (化合物31)
 実施例1の方法に従って, DMSO (150 ml), β -O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (化合物33) (15 g), ナトリウムノット (3.24 g) およびヨウ化 α -ブチル (105 g) で反応液を調製した。これを常温で約7.5時間攪拌して、反応が實質的に完了していることをTLC

で確かめた。反応液を酢酸メチル (400 ml) で抽出し、酢酸エチル抽出液を塩化ナトリウム飽和水溶液 (300 ml) で抽出した。酢酸エチル抽出液を乾燥し、木炭で脱色し、ろ過して、ろ液から溶媒を真空除去すると、約15 gの残量を得た。シリカのプレパラティブTLCは3つの帯を示した (メタノール/トルエン/酢酸エチル (1:2:2) 溶媒系使用)。所望の α -ブチルエーテルを含む帯をプレパラティブ・プレートからかき取り同じ溶媒系で抽出し、酢酸エチル/トルエン (1:2) 溶媒系を用いて再度クロマトグラフィーにかけて、3-O- α -ブチル- β -O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸を得た。最終収量: 5.5 g。
 マス・スペクトル・ピーク: 320 (分子イオン), 247, 223, 179, 149, 107, 91, 77, 56, 52, 43, 29, 15

上記の方法により更に次の化合物が得られる。
3-(2-メトキシエチル)- β -O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (化合物32)

計算値: C, 52.62; H, 5.63
 実測値: C, 52.33; H, 5.49
 マス・スペクトル・ピーク: 149, 91, 77, 59, 44, 30, (強いピーク) 322 (M^+), 281, 247, 223, 174, 15

実施例3
3-O- α -ブチル-L-アスコルビン酸 (化合物1) の別法合成法

実施例2で合成した3-O- α -ブチル- β -O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (約0.5 g) を水酢酸 (200 ml) に溶解し、水 (5 ml) を加えて常温で攪拌した。約1.5時間後に抽出物質のおよそ50~60%が残っていることがTLCにより分った。そこで、反応液を常温で更に4.5時間攪拌すると、ベンジリデン誘導体から3-O- α -ブチル-L-アスコルビン酸への変換が實質的に完了していることがTLCにより分った。生成物を溶媒としてメタノール/トルエン/酢酸エチル (1:2:1) を用いたプレパラティブ

では次の様なものが得られる。

5,6-O-(2-フェニルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物34)

計算値: C, 60.4; H, 5.1

実測値: C, 60.3; H, 5.2

赤外線スペクトル: ν 3258, 1733, 1664 cm^{-1}

マス・スペクトル: M^+ = 278

5,6-O-ランタンリデン-L-アスコルビン酸(化合物35)

赤外線スペクトル: ν 1665, 1750, 1640, 15920 cm^{-1}

測定: pK_a = 4.48

マス・スペクトル: M^+ = 327

実施例3

5,6-O-(1-ノルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物36)

L-アスコルビン酸(88g)にヒキタン(400ml)、塩化亜鉛(200g)およびアセトン(500ml)で反応液を調製し、常温で1週間攪拌して、トルエン-メタノール(1:1)溶液を

析出および他の物理化学的測定法により、実施例1の生成物が純粋な形で得られたことが分つた。

実施例4

5,6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸(化合物33)

アスコルビン酸(88.2g)をp-ジオキサン(400ml)中でスラリー化し、塩化亜鉛(200g)をつくり加え、得られた混合液を1時間攪拌した。次に、ベンズアルデヒド(100ml, 104g)を加えて、常温で約24時間攪拌し、酢酸エチル(500ml)で抽出した。酢酸エチル抽出液を塩化ナトリウム飽和水溶液で3回に分けて抽出した。酢酸エチル層液を乾燥し、活性化した木炭で処理し、セルローズでろ過した。ろ液を濃縮すると、5,6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸が結晶化した。

計算値: C, 59.09; H, 4.58

実測値: C, 59.19; H, 4.34

収量 = 1.23g

上記の方法で調製される他のアセタール類とし

溶解剤として用いてシリカ60カラムで洗淨した。洗淨物(400ml)を採取し、溶媒を真空除去した。アセトンを加え、固形生成物を採取した。この結晶をトルエンで洗淨して、5,6-O-(1-ノルエチリデン)-L-アスコルビン酸を回収した。収量: 3.56g。この化合物の物理的性状は以下の如くであった。

赤外線スペクトル: ν 1670, 1740, 3000, 3250 cm^{-1}

測定: pK_a = 4.10

マス・スペクトル・ピーク: 216(M^+), 201

上記の方法に従って、以下のアセタールが調製される。

5,6-O-(1-クロロノルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物37)

計算値: C, 43.1; H, 4.4; O, 32.3; Cl, 14.2

実測値: C, 43.4; H, 4.5; O, 32.2; Cl, 13.9

測定: pK_a = 4.10

マス・スペクトル・ピーク: 250(M^+), 201

赤外線スペクトル: ν 1670, 1740, 3000

3300 cm^{-1}

5,6-O-(1-ベンジル-2-フェニルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物38)

計算値: C, 68.5; H, 5.4

実測値: C, 68.2; H, 5.6

赤外線スペクトル: ν 1660, 1740 cm^{-1}

測定: pK_a = 4.55

マス・スペクトル・ピーク: 369, 354, 277

(以下空白)

112458-131978 (14)

マス・スペクトル・ピーク: 468, 483

上記の方法で調製し得る他のアセトール酸として
は次のようなものが挙げられる。

3-O-(2,3-ジメトキシフェニル)-5,6-
6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコ
ルビン酸(化合物40)

測定: $pK_a = 1.039$

赤外線スペクトル: $\nu 1700, 1750, 3340\text{cm}^{-1}$

マス・スペクトル・ピーク: 394, 379

3-O-(2-フェリ(ドエチル)-5,6-
6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコル
ビン酸(化合物41)

測定: $pK_a = 1.032$

マス・スペクトル・ピーク: 389, 374

赤外線スペクトル: $\nu 1710, 1780, 3220\text{cm}^{-1}$

3-O-(エトキシカルボニル)-5,6-
6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコ
ルビン酸(化合物42)

赤外線スペクトル: $\nu 1700, 1760, 3000, 3340\text{cm}^{-1}$

実施例6

3-O-6-オクタゲリル-5,6-O-(1-
メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化
合物39)の調製

5,6-O-(1-メチルエチリデン)-L-ア
スコルビン酸(20g), ナトリウムメタレート
(5g), 臭化6-オクタゲリル(3.09g) お
よびDMF(400ml)で調製した反応液を常
温で約5日間攪拌した。水および酢酸エチルを加
え、酢酸エチル層を分離して、その層に含まれる
所望の3-O-6-オクタゲリルエーテルを真
空ノの方法で精製した。クロマトグラフィー後、
精製した3-O-6-オクタゲリル-5,6-O-
(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸
(約1.42g)を得た。

計算値: C, 69.2; H, 10.3

実測値: C, 69.2; H, 10.6

赤外線スペクトル: $\nu 1703, 1760, 2870, 2930\text{cm}^{-1}$

測定: $pK_a = 1.44$

測定: $pK_a = 2.80$

マス・スペクトル・ピーク: 302, 287

3-O-(2-エトキシエチル)-5,6-O-
(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸
(化合物43)

測定: $pK_a = 1.031$

マス・スペクトル・ピーク: 288, 273

赤外線スペクトル: $\nu 1695, 1765, 2990\text{cm}^{-1}$

3-O-(2-プロモエトキシエチル)-5,6-
6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコ
ルビン酸(化合物44)

計算値: C, 42.5; H, 5.2

実測値: C, 42.7; H, 5.4

測定: $pK_a = 1.04$

マス・スペクトル・ピーク: 368, 353

赤外線スペクトル: $\nu 1700, 1770, 3010, 3300\text{cm}^{-1}$

2,3-ジ-O-6-オクタゲリル-5,6-O-
(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸
(化合物45)

測定: 測定できる基無し

マス・スペクトル: 721 (M^+)

3,4-ビス-O-(4-シアノベンジル)-5,6-
6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコ
ルビン酸(化合物46)

測定: 測定できる基無し

赤外線スペクトル: $\nu 1690, 1750, 2260, 3000\text{cm}^{-1}$

マス・スペクトル・ピーク: 378, 363

2,3-ビス-O-(4-フルオロベンジル)-5,6-
6-O-(1-メチルエチリデン)-L-ア
スコルビン酸(化合物47)

赤外線スペクトル: $\nu 1690, 1765, 2905, 2940, 3005, 3065\text{cm}^{-1}$

測定: 測定できる基無し

マス・スペクトル・ピーク: 432, 214

3-O-(4-ニトロベンジル)-5,6-O-
(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸
(化合物48)

測定: $pK_a = 1.010$

1.4. スペクトル・ピーク: 331, 336
 赤外線スペクトル: ν 1700, 1770, 3360, 3420 cm^{-1}
3-O-(3-フェノキシプロピル)-5,6-O-(1-ノルマルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物47)
 計算値: C, 61.7; H, 6.3
 実測値: C, 59.9; H, 5.7
 赤外線スペクトル: ν 1700, 1780, 3380, 3420 cm^{-1}
 測定: $pK_a = 1.07$
 マス・スペクトル・ピーク: 330, 335
3-O- α -オクタデシル-5,6-O-(1-クロロノルマルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物50)
 計算値: C, 64.5; H, 9.4; O, 12.1; Cl, 2.1
 実測値: C, 64.5; H, 9.5; O, 12.0; Cl, 2.3
 測定: $pK_a = 2.0$
 マス・スペクトル・ピーク: 502, 453
 赤外線スペクトル: ν 1705, 1775, 2860,

2940, 3040 cm^{-1}
3-O- α -ペンタデシル-5,6-O-(1-ノルマルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物51)
 赤外線スペクトル: ν 1710, 1780, 2870, 2940 cm^{-1}
 測定: $pK_a = 1.09$
 マス・スペクトル・ピーク: 426, 411
2,3-ウ- α - α -ペンタデシル-5,6-O-(1-ノルマルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物52)
 測定: 測定する基無し
 赤外線スペクトル: ν 1690, 1770, 2885, 2940 cm^{-1}
 マス・スペクトル・ピーク: 636, 621
3-O-(3-フルオロベンジル)-5,6-O-(1-ノルマルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物53)
 計算値: C, 59.3; H, 5.3; F, 2.9
 実測値: C, 59.1; H, 5.1; F, 2.6

赤外線スペクトル: ν 1705, 1760, 3320 cm^{-1}
 マス・スペクトル・ピーク: 324, 309
2,3-ビス-O-(4-シアノベンジル)-5,6-O-(1-ノルマルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物54)
 マス・スペクトル・ピーク: 446, 431
 測定: 測定する基無し
 赤外線スペクトル: ν 1690, 1780, 2250, 2910, 3000 cm^{-1}
2,3-ビス-O-(2-メチルベンジル)-5,6-O-(1-ノルマルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物55)
 赤外線スペクトル: ν 1705, 1780, 2950, 3020 cm^{-1}
 測定: 測定する基無し
 マス・スペクトル・ピーク: 424, 409
3-O-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-5,6-O-(1-ノルマルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物56)
 赤外線スペクトル: ν 1710, 1780, 2940,

3540 cm^{-1}
 測定: $pK_a = 1.079$
 マス・スペクトル・M⁺: 387
3-O-(4-シアノベンジル)-5,6-O-(1-ノルマルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物57)
 測定: $pK_a = 1.040$
 赤外線スペクトル: ν 1700, 1765, 3000, 3515 cm^{-1}
 マス・スペクトル・ピーク: 397, 282
3-O-メチル-5,6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物58)
 赤外線スペクトル: ν 1700, 1770 cm^{-1}
¹HMR: δ 1.3-1.4 (2-重線, 6H), 3.7-4.5 (多重線, 7H)
3-O- α -ブチル-5,6-O-(1-ノルマルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物59)
 赤外線スペクトル: ν 1700, 1770 cm^{-1}
¹HMR: δ 0.82 (3重線, 3H), 1.3-1.5 (多

3-0-0-ザシム-26-0-(1-17ル
エチリゲン)-シ-アスコルビン酸(化合物61)

3-0-(2-ノトキシエチル)-56-0-
(ノ-メチルエチリデン)-レ-アスコルビン酸
(化合物62)

赤外線スペクトル: ν 1700, 1770 cm^{-1}
 ^1HMR : δ 1.3-1.4 (2-重線, 6H), 2.38
 (1-重線, 3H), 3.6-4.72 (多重線, 8H)

・2-0-ペンシル-3-0-0-ヘキサデシル

488 : C. 7099 : H. 245

號碼: C, 7405: H, 243

¹H NMR: δ 7.35 (一重線, 5H), 2.1 (一重線, 3H)

マニ・スベクトル・ピーク: 490 (M⁺), 459.
398, 338, 295, 177, 116, 91

赤外線スペクトル： ν 1761, 1672 cm^{-1}

血癌は（成長過程の一環として）血質の形成を促進させ、その過程により、充分な血脈供給系を形成することができるが、前述した如く、本発明化合物は、血質の形成が行なわれる際に癌形成因子の作用を阻害する。生体内系におけるこの癌形成因子阻害作用を要する1つの方法は次の試験方法によるものである。

3-O- α -ヘキサデシル- β -アスコルビン酸(0.2g)を無水DMF(75ml)に溶解した。この溶液を、真空脱泡器、乾燥剤の管および加圧漏斗を装備した500ml容の3口付丸底フラスコに入れたNaH(2.4g)とセル)の無水DMF(100ml)懸濁液に、常温で窒素置換気中につぐりと加えた。反応液を25分間(H_2 の発生が止まるまで)攪拌すると、3-O- α -ヘキサデシル- β -アスコルビン酸の(2位のヒドロキシの)ナトリウム塩が生成した。塩化ベンジル(0.295g)の無水DMF(25ml)溶液を加え、常温で約50分間攪拌した。反応温度を90℃まで上げ、更に50分間攪拌した。反応液を冷却し、塩化ナトリウム飽和水溶液(食塩水)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を食塩水で反復して処理した。処理した抽出物を木炭で脱色し、ろ過して、揮発性成分を真空除去した。得られた黄色のシロップを、乾燥剤として酢酸エチルートルエン(1:9)を用いたシリカゲル60のフ

原基形成因子を含むライソゾーム-ミトコンドリアのペレットを、3683モリス肝癌 (Morris hepatoma) から調製する。このペレットを15%フイコル (Ficoll) (A-meda) で希釈した。この希釈に応じて、ライソゾーム-ミトコンドリアペレットの庄材による染色の標準に対して γ -10本の屈曲血管 (serpentine vessels) が生成するようにする。この膜の希釈は、ライソゾーム-ミトコンドリア調製液当りの原基形成因子の量を、防蝕される屈曲血管の数が γ -10本の屈曲内になるように高低させて調整する。

次に、体重2.0~2.5gの15 SPF/ND4系雌マウスの各々の左側を剃毛し、5匹づつの3群に分ける。第1群には、15%フィコールを希釈したライソゾームミトコンドリア膜製剤(0.20cc)を体腔に皮下注射した。その後、第1群のマウス各々に、被検化合物を標準溶液に溶解または懸濁した液(0.5cc)を腹腔内投与する。この際、最初の投与濃度は通常300mg/kgとする。この濃度で毒性が現われる場合は、全てのマウスが生

$$\text{浸透率}(\%) = \left(1 - \frac{10 \times (\text{対照値})}{10 \times (\text{浸透基投与量})}\right) \times 100$$

〔式中、10とは鼠歯血管の平均数を表す〕

下記の例1、例2、例3に実験結果を示す。

例1は(1)式において R^1 と R^2 が共にHである化合物に關し、例2は R^1 と R^2 とでノノナルエチリデン基を形成する化合物に關し、例3は R^1 と R^2 とがベンジリデン基その他の基を成する化合物に關する。

本発明化合物の1つである3-O- α -イソラテレン-2 α -O-(ノノナルエチリデン)- β -アスコルビン酸の、動物による浸透性を測定する試験について図々の用量を用いて試験した。その試験結果を例4に示す。

(以下余白)

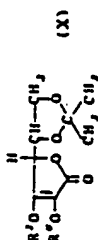
と用になる用量まで浸透を行なう。例2のマウスには、フィコで浸透したライソゾーム(ミトコンドリア膜透過剤)を体腔に皮下注射し、尾筋(2.5cm)のものを腹腔内投与する。マウスを30分間後に屠殺し、マウスを各々剥毛した方を上にして解剖台の上に横向きに置く。マウスの皮膚を腹面(1.5cm)から背中にかけて真一文字に切り、背筋の後面から両側に背中にかけて切る。皮膚を背に沿って切り、およそノノナルエチリデンの切片ができるようにする。この皮膚を鉗子と小刀を用いて結合組織から注意深く切り離す。この皮膚切片を裏返しに置くと、皮膚に接したライソゾームミトコンドリア注入部分が露出する。この皮膚切片を穏やかに平にし、両面用解剖鏡を用いてライソゾームミトコンドリア注入部分の周りの鼠歯血管を観察し、その数を計測する。鼠歯血管の数を観察するときは、鼠歯血管の数を全て同じにする(ノノ)。各々の鼠歯血管の数の平均を算出する。そして、下式から浸透率(%)を計算する。

例1式



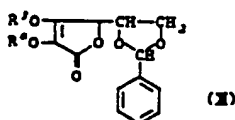
| 化合物番号 | R^1 | R^2 | 平均浸透率(%) | 投与量範囲(μg) |
|-------|----------|------------------|----------|-----------|
| 2 | H | 2,6-ジクロロベンジル | 56 | 150-300 |
| 3 | H | 3-クロロベンジル | 59 | 25-300 |
| 4 | H | 3-プロモベンジル | 74 | 300 |
| 7 | H | 3-フルオロベンジル | 52 | 25 |
| 8 | H | 10-カルボキシノノナル | 41 | 25 |
| 9 | H | 3-ベンジル | 50 | 300 |
| 10 | 3-ベンジル | 3-ベンジル | 38 | 25-300 |
| 11 | H | 2-プロモエトキシエチル | 36 | 300 |
| 12 | H | 3-フルオロエトキシエチル | 48 | 300 |
| 13 | H | 2-フルオロエトキシエチル | 55 | 300 |
| 14 | H | 3-ヘキシル | 31 | 25 |
| 15 | 3-ヘキシル | 3-ヘキシル | 13 | 25-150 |
| 17 | H | 3-イソプロピル | 82 | 25-300 |
| 18 | 3-イソプロピル | 3-イソプロピル | 52 | 25 |
| 21 | H | 3-クロロベンジル | 41 | 25 |
| 22 | H | 4-クロロベンジル | 36 | 25-300 |
| 23 | H | 3-トリフルオロメチルベンジル | 53 | 25-300 |
| 24 | H | 3-フルオロベンジル | 54 | 25 |
| 25 | H | 2,4-ジフルオロベンジル | 47 | 25-300 |
| 26 | H | 2,4,6-トリフルオロベンジル | 55 | 25 |

表 2 表



| 化合物 番号 | R ¹ | R ² | 平均阻移率 (%) | 検出感度 (μg/10g) |
|-----------|----------------|----------------|--------------|------------------|
| 34 | H | H | 48 | 10 |
| 37 | o-メチルフェニル | H | 38-52 | 25-100 |
| 41 | 2-メトキシエチル | H | 30 | 120 |
| 42 | エトキシエチル | H | 12 | 10 |
| 44 | 2-プロポキシエチル | H | 71 | 240 |
| 45 | o-メチルフェニル | o-メチルフェニル | 18-55 | 25 |
| 46 | 4-メトキシフェニル | 4-メトキシフェニル | 47-52 | 25-150 |
| 47 | 4-メトキシフェニル | 4-メトキシフェニル | 45 | 375 |
| 48 | 4-メトキシフェニル | 4-メトキシフェニル | 43-55 | 150 |
| 49 | 3-メトキシフェニル | 3-メトキシフェニル | 36 | 150 |
| 51 | o-メチルフェニル | o-メチルフェニル | 15-55 | 25-150 |
| 52 | o-メチルフェニル | o-メチルフェニル | 15-55 | 25-150 |
| 53 | 3-メトキシフェニル | 3-メトキシフェニル | 27-52 | 25 |
| 54 | 4-メトキシフェニル | 4-メトキシフェニル | 36-51 | 25 |
| 56 | 11-ヒドロキシステアリン酸 | H | 47 | 150 |
| 57 | 4-メトキシフェニル | H | 37-72 | 375-150 |
| 58 | メチル | H | 15 | 10 |
| 59 | o-メチル | H | 60 | 10 |
| 60 | o-メチル | H | 41 | 10 |
| 61 | o-メチル | H | 48 | 10 |
| 62 | 2-メトキシエチル | H | 28, 41 | 10-240 |

表 3 表



| R ¹ | R ² | 阻移率 (%) |
|----------------|----------------|---------|
| o-ブチル | H | 60 |
| 2-メトキシエチル | H | 31 |

※ 150μg/10g 検出感度

表 4 表

3-O-o-メチルフェニル-5,6-O-(1-メチルエチルイデン)-L-アスコルビン酸の阻移

| 阻移内投与量 (μg/10g) | 阻 移 率 (%) |
|--------------------|---------------------|
| 240 | 71.75 = 74.5 |
| 120 | 66.75, 75.71 = 72.5 |
| 60 | 72.50 = 62.5 |
| 30 | 58.38 = 48 |
| 15 | 45.17 = 32 |

更に、本発明化合物は転移が生じる際の阻移形成阻移剤としても効果があることを見出した。この阻移活性は、阻移が起こり易く化学療法剤にはあまり反応しないマロソリン酸 (M/O9) 塩 (Madison long (M/O9) carboxylic acid) を用いた人工転移モデルで観察された。この試験は以下のように行なう。

マロソリン酸転移検定

マロソリン酸 (M/O9) 塩は、阻移活性因子の B-A LB/C マウスにおいて移植可能な系として、保持される。この阻移系はノイソン・リサーチ・インスティテュート (Mason Research Institute, Worcester, Mass.) の阻移バンクから入手した。阻移転移の研究に際しては、皮下で生育した阻移を無菌的に扱い、はさみで薄片に切り取り、適当に室温でトリプシン処理すると、均一な阻移懸濁液が得られる。これを RPMI-1640 培地 (RPMI Bioproducts, Walkersville, MD) に懸濁する。成長した M/O9 細胞はトリパン・ブルー排除法 (Trypan blue exclusion) により決定し、

腫瘍の測定は全球計 (beam counter) により決定する。腫瘍の数は毎週 / 個あたり減数増減 / $\times 10^3$ 倍に換算する。 M/OF 腫瘍は正常な増殖 $3ALB/C$ マウスに移植注射する。増殖量はマウス / 区当り 0.2 ml (3×10^6 個の細胞) である。腫瘍増殖を抑制する 2 日前に任意に / 0 区のマウスに被験薬剤を腹腔内投与する。対照群には緩衝液 (0.9%) を腹腔注射した。7 日の死亡数を記録し、各々の群について平均生存期間を算定する。3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸に関する試験結果を例示表に示す。陽性対照 (positive control) としてはサイトキサン (Cytosin) を用いた。表中、第 1 カラムは処置薬剤を、第 2 および第 3 カラムは 30 日または 42 日目の群当りの測定数 (\pm 標準偏差) を示す。

(以下表目)

表 5 表 11 昭和 58-131978 (19)

| 処置薬剤 | 群当りの測定数 (平均 \pm 標準偏差) | |
|---|----------------------------|----------------|
| | 30 日目 | 42 日目 |
| エマルホア (Emulphor) (対照) | 1.58 ± 0.6 | 2.06 ± 1.8 |
| サイトキサン (30 mg/kg) ^a | 2.4 ± 1.5 | --- |
| 3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸 (35 mg/kg) | 1.8 ± 1.2 | 1.6 ± 1.3 |
| 3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸 (35 mg/kg) + サイトキサン (30 mg/kg) | 1.6 ± 0.6 | 毒性 |

a. サイトキサンは 2 日目から 4 日目に腹腔内投与した。

上記の実験における腫瘍の成長率と数は通常以下であつた。もつと速く発達する群の測定について更に試験するには、新しい移植可能系を用いた。第 6 表にこの実験の結果を示すが、ここでは対照としてアスコルビン酸を用いた。

表 6 表

| 処置薬剤 ^a | 群当りの測定数 (平均 \pm 標準偏差) |
|---|----------------------------|
| | 14 日目 |
| エマルホア (対照) | 6.28 ± 1.04 |
| アスコルビン酸 (100 mg/kg) | 3.38 ± 0.6 |
| 3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸 (30 mg/kg) | 1.07 ± 0.34 |
| 3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸 (100 mg/kg) | 1.30 ± 0.1 |

a. 薬剤は全て 0 日目から毎日投与した。

本剤で有用な化合物は、比較的無毒性で、マウスにおける LD_{50} は 400 または 1000 mg/kg 以上である。

腫瘍形成または血管新生に関する 2 番目の実験は、分化した腫瘍が非分化 (血管新生化) するのにかかる時間に基くものである。炎症反応は腫瘍の成長を促進し、遅延期 (lag phase) を減じさせる。この試験においては、ラットの背中の脱毛

部分に、被験薬剤を (ICFA 投与の 30 分前)、ICFA (Incomplete Freund's adjuvant) とインディア (India) インクと共に皮下注射して、注射部位をはつよりさせる。被験薬剤を投与しその 30 分後に ICFA を投与するのを 1 日 2 回、3 日間行なつたのち、はつよりした注射部位の外周に腫瘍を移植する。週に一度の割合で 4 週間、動物の体重と腫瘍の大きさ (長さ \times 幅 / 2) を調べる。非分化の腫瘍としてモリス肝癌 ($5/23D$) を用いた。

上記の実験方法によれば、3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸 ($10 \sim 300 \text{ mg}$) を 1 日に 1 回または 2 回経口的に投与すると、非分化の腫瘍の成長を抑制するか、その頻度を 4-7 日まで遅らせた。ICFA (0.5 cc) もそれぞれのラットに 1 日 / 回か 2 回皮下投与した。

3 番目の実験は、上記 (1) 式の化合物の腫瘍形成阻害剤としての活性を示すためのものである。この試験方法とは、コラーゲン凝縮剤固定法であり以下のようにして行なう。

タイプ I のコラーゲンをストラググイットとニ

ニ (Sirovich and Nimit) [Biochemistry, 10, 3905 (1971)] の方法で牛の関節軟骨から分離する。このコラーゲンを 0.1 M 酢酸に溶解し、20°C で保存した。タイプ I のコラーゲン溶液を 20 mg/ml の濃度まで希釈し、等量の不完全なフロイドのアジュバント (ICFA) で完全に乳化する。コラーゲン (約 0.5 mg) を含む乳剤を 6 匹の生れたばかりのメイス雄ラット (Charles River Breeders, 170-200 g) の、背中のいろいろな場所に、皮内注射する。免疫応答を評価するための試験期間中、週間に 3 回それぞれのラットの注射容量を測定して記録する。動物には被検薬剤を、週間に 5 日間 (月曜日から金曜日まで) 強制的経口飼養で、カルボキシノテラセルローズに懸濁して与える。本試験の終わり (25 日または 30 日目) に、動物の血液を心臓穿刺により取り、血清中の抗タイプ I のコラーゲン抗体の濃度を、 λ 及び μ の H^{35} のコラーゲンを定化するグルタルアルデヒド処理羊赤血球 (Araviss et al., Immunochimistry, 6, 67 (1969),

Andriopoulos et al., Arch Rheum., 19, 412 (1976)) を用いた受動的血球凝集反応法により測定する。タイプ I のコラーゲンに対する凝集反応または凝集阻害反応はラリオノトリック・イヤー・インデックス・アッセイ (radioimmune assay) [Oestle, Immunology, 33, 561, (1977)] により測定する。実験において、タイプ I コラーゲンによる免疫のために起こる骨質崩壊及び関節の損傷は、それぞれの匹から 2-3 匹選んで後肢のラリオグラフィを測定して決定する。陰性対照 (negative control) として何匹かのラットには ICFA だけを注射した。

上記の方法に従って行なつたある実験においては、3-O- α -オクタデシル-L-アスコルビン酸および 3-O- α -オクタデシル-L-アスコルビン酸を被検薬剤とし、経口的に用量 50 mg/kg を投与した。前者の化合物はタイプ I のコラーゲンの注射により誘起される後肢の肥大を約 50% 抑制し、後者の化合物は後肢容量を ICFA 処理ラット

(陰性対照) の場合に比して実質的に減らすことはなかつた。3-O- α -オクタデシル-L-アスコルビン酸を用量 50 mg/kg で用いた別の実験では、後肢容量は、タイプ I のコラーゲンで免疫してあるが被検薬剤では処理していないラット (陽性対照) に比して、90-100% 低くなつた。3-O- α -オクタデシル-L-アスコルビン酸を同じ用量で用いると、後肢容量は陰性対照と差がなかつた。

3-O- α -オクタデシル-L-アスコルビン酸をもつて低用量で用いた場合、12.5 mg/kg では後肢容量を約 25% 軽減させ、25 mg/kg では後肢容量は対照と差がなかつた。

2,3-ビス-O-(α -オクタデシル)-L-アスコルビン酸を用量 12.5 および 25 mg/kg で用いても後肢容量を軽減させる (33-67%)。3-O-(α -トリフルオロメチルベンジル)-L-アスコルビン酸を 25 mg/kg で用いても、後肢容量は ICFA 対照の場合と実質的に同じであつ

た。

次に掲げる化合物は、用量 12.5 mg/kg を経口投与したときタイプ I のコラーゲン注射により誘起される後肢肥大を実質的に軽減させた。3-O- α -ヘプタデシル-L-アスコルビン酸、2,3-O-ビス-(α -シアノベンジル)- α - α -(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸、3-O-(α -シアノプロピル)- α - α -(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸および α - α -(1- α -デシルエチリデン)-L-アスコルビン酸。

本発明化合物を関節形成障害薬として利用する際には、経経口的にも経口的にも投与してよいが経口投与が好ましい。経口用剤としては、(1) 式の化合物の量を 1 匹以上の汎用される飼養上許容される賦形剤、例えばデンプンなどと混合し、1 カプセル中に 1 用量またはその数分の 1 を含むようにゼラチンカプセルに入れておく。または、動物、デンプン、填充剤およびその他の所望に応じた飼養上許容される賦形剤の混合物を、水性成

112458-131978 (21)

分をそれぞれが100~300%含むように錠剤に打錠する。錠剤には、1用量より少量か数分の1量を用いる場合は、割線をつけること。片頭痛投与用には、薬物を片頭痛または頭痛症として投与する。どの投与形態をとるにしても、各々の薬物単位用量は、膜形成を阻害するのに有効なだけの量の上記(1)式の化合物を含むようにする。哺乳動物における1日の用量は、哺乳動物の体重当たり10~100mg/kgの範囲内とする。

特許出願人 イーライ・リリー・アンド・カンパニー
代 理 人 弁 理 士 岩 崎 光 雄

第1頁の続き

Int. Cl.⁷
(C 07 D 407.04
307.00
317.00)
(C 07 D 405.12
307.00
209.00)
(C 07 D 405.14
307.00
317.00
209.00)

| 識別記号 | 庁内整理番号 |
|------|---------|
| | 7043-4C |
| | 7432-4C |
| | 7043-4C |
| | 6807-4C |
| | 7043-4C |
| | 7432-4C |
| | 6807-4C |

②発 明 者 ラッセル・エル・パートン
アメリカ合衆国インディアナ州
インディアナポリス・ペルーガ
・レイン・アパート1-B3475番
地

③発 明 者 ジェス・アール・ビュリー
アメリカ合衆国インディアナ州
インディアナポリス・ホイト・
アベニュー4306番地

④発 明 者 ステフエン・エル・ブリッグス
アメリカ合衆国インディアナ州
クレイトン・ルーラル・ルート
#1ボックス483

⑤発 明 者 ジョセフ・ダブリュ・パートン
アメリカ合衆国インディアナ州
グリーンフィールド・アール・
アール#4ボックス360